



**Descripción de las características de la atención y
desenlaces clínicos de los pacientes con cáncer de
vesícula biliar atendidos en el instituto nacional de
cancerología 2009 - 2017**

Hernán Cardona Gaviria

Universidad Nacional de Colombia.

Facultad de Medicina.

Departamento de cirugía.

Especialización en cirugía general.

Bogotá D.C.

2019

Descripción de las características de la atención y desenlaces clínicos de los pacientes con cáncer de vesícula biliar atendidos en el instituto nacional de cancerología 2009 - 2017

Hernán Cardona Gaviria

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

1. Especialista en Cirugía General

Director:

Dr. Oscar Alexander Cruz Guevara

Docente Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia.

Facultad de Medicina.

Departamento de cirugía.

Especialización en cirugía general.

Bogotá D.C.

2019

DEDICATORIA

A Lucía Marín Echeverri, mi compañera de viaje en este largo camino, con su bondad, amor y comprensión que fueron el aliento del día a día. La enseñanza de perseverar y seguir adelante en este proyecto de vida.

A mis padres por su entrega y sacrificio en entregar lo mejor de ellos, para que pudiese salir adelante durante la carrera y la especialización. Su apoyo incondicional, desde la distancia.

AGRADECIMIENTOS

Un proyecto de investigación, que requiere el apoyo de un sinnúmero de personas. Al Dr Oscar Guevara, promotor de la idea que ahora se traslada a un proyecto de investigación, con el planteamiento del problema y tema central de investigación. A la dra Maria Teresa Vallejo que sin su ayuda no hubiese sido posible llevar a cabo todo el trabajo en el Instituto Nacional de Cancerología. A Juan Carlos Cajiao, monitor del proyecto, por las amplias jornadas y horas entregadas a favor del desarrollo del mismo. A la dra Helena Facundo, cirujana adscrita a la institución, por la que siento gran admiración, su apoyo durante las fases iniciales del mismo.

Resumen

Introducción: el cáncer de vesícula biliar constituye una patología que, pese a tener una baja incidencia, implica un reto diagnóstico y terapéutico, aunado a una alta morbimortalidad. Esta patología, que en algunos países alcanza proporciones epidémicas, desencadena un problema de salud pública. En Colombia no disponemos de estadísticas claras al respecto

Objetivo: realizar un estudio retrospectivo observacional (series de casos) de los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología, cuyo seguimiento se llevó a cabo desde el 2009 hasta el 2017 con la finalidad de establecer un estudio enfocado a la población colombiana.

Resultados: se identificaron múltiples variables, como la edad (rango de 29 a 93 años, con una media de 65 años). Así mismo, el sexo femenino se identificó con una proporción del 82.29% de los casos. Es de resaltar que el diagnóstico incidental constituye la mayor proporción de los casos (64.58%) en relación con un diagnóstico que por lo general es tardío y con síntomas que son similares a la patología biliar benigna. Esto además en correlación directa con un estadio avanzado a la enfermedad (62.58%) en estadio IV. Además, en un gran porcentaje de los pacientes la atención se da como manejo secundario (42.71%), siendo este un centro de referencia a nivel nacional. La oportunidad de tratamiento, definida como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento en la institución (con un tiempo en un rango entre 0 y 1934 días, con una media de 239.5 días). Así mismo, el tratamiento más frecuentemente ejecutado en la institución fue la quimioterapia (70.65%). En cuanto al tratamiento quirúrgico, la resección R0 fue la obtenida en gran parte de las cirugías (46.55%). El resultado de la patología mayoritariamente fue de grado moderadamente diferenciado (35.94%). En un alto porcentaje de los pacientes, se presentaron lesiones metastásicas (78.84%) con mayor frecuencia identificadas a nivel hepático (72.48% de los casos). Como herramienta diagnóstica, en los últimos tiempos se ha venido utilizando el PET scan como herramienta

de estadificación (12.9% de los pacientes del estudio) pero resaltan limitantes como el costo y posibilidad de acceso al mismo.

Palabras clave: (cáncer de vesícula biliar, Instituto Nacional de Cancerología, diagnóstico incidental).

Abstract

Introduction: gallbladder cancer is a pathology that has a lower incidence but it remains a diagnostic and therapeutic challenge, and high morbidity and mortality problem. This pathology, in some countries, accounts epidemic proportions and it represents a public health issue. In Colombia, we do not have clear statistics about it.

Objectives: to do a retrospective observational (cases and series) cohort with a follow up of eight years (2009-2017) of gallbladder cancer patients from “Instituto Nacional de Cancerología” in order to establish a study that is focused on colombian population.

Results: multiple variables have been identified, such as age (ranging From 29 to 93 years old with a 65 year average). Likewise, female sex is present in 82.29% of cases. Incidental diagnosis accounts a biggest proportion (64.58%) with a late diagnosis and similar biliary benign symptoms. Advanced disease stage is frequent, (IV stage in 62.58%). In 42.71% of patients, they received secondary level attention (national reference center). Treatment opportunity time is the time between diagnosis and institutional treatment (0 and 1934 days, average of 239.5 days). Likewise, the most frequent treatment was chemotherapy (70.65%). Surgical treatment, with a R0 resection was obtained in 46.55%. The most surgical result obtained was moderately differentiated (35.94%). In 78.84% of patients, metastatic lesions were identified, mainly hepatic lesions. PET Scan was a staging tool (12.9% of cohort), but some restrictions were present such as high cost and difficult accessibility

Keywords: Gallbladder cancer, Instituto Nacional de Cancerología, incidental diagnosis

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras.....	XV
1. Marco teórico.....	1
1.1. Epidemiología	1
1. 2. Factores de riesgo.....	2
1.3 Diagnóstico	4
1.4 Estadificación	5
1.5 Tratamiento	7
2. Justificación	9
3. Objetivos.....	11
3.1 Objetivo general	11
3.2 Objetivos específicos.....	11
4. Materiales y métodos	12
4.1. Tipo de estudio	12
4.2. Determinación de la muestra	12
4.3. Criterios de elegibilidad	12
4.3.1. Criterios de inclusión	12
4.3.2. Criterios de exclusión	12
4.4. Variables.....	12
4.4.1 Plan de análisis	15

4.5 Metodología del informe y divulgación de los resultados de investigación	
4.6 Presupuesto	15
4.7. Aspectos éticos	15
5. Resultados	17
6. Discusión	28
7. Conclusiones	31
8. Bibliografía	33

Lista de figuras

	Pág.
Gráfica 1: Años cumplidos.	17
Gráfica 2: Distribución por sexo	18
Gráfica 3: Tipo de detección de la enfermedad	18
Gráfica 4: Fecha del diagnóstico (parcial o completa)	19
Gráfica 5.0: Tamaño tumoral	20
Gráfica 5.1: Tamaño tumoral (agrupado)	20
Gráfica 6: Número de ganglios linfáticos	21
Gráfica 7: Metástasis a distancia	22
Gráfica 8: Estadio clínico o patológico del cáncer de vesícula biliar	23
Gráfica 9: Tipo de atención institucional	24
Gráfica 10: Tipo de tratamiento inicial	25
Gráfica 11: Grado de resecabilidad del tratamiento quirúrgico primario	25
Gráfica 12: Grado histológico de la patología	26
Gráfica 13: Sitios de metástasis	27

1.Marco teórico

1.1 Epidemiología: el cáncer del árbol biliar incluye el cáncer de conductos intrahepáticos, vía biliar extrahepática y de la vesícula biliar. Estos adenocarcinomas se originan del epitelio biliar, dentro de lo cual el cáncer de la vesícula biliar es el más común (A. Wernberg & D. Lucarelli, 2014). La presencia de cálculos biliares es el principal factor de riesgo identificado para el cáncer de vesícula biliar (Hsing, Gao, & Han, Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a populationbased study in China, 2007). Existe un estimado de 10.310 casos nuevos de cáncer de vesícula biliar y vía biliar extrahepática en el 2013. Constituye el sexto cáncer más frecuente del tracto gastrointestinal. Existen múltiples variaciones de la incidencia a nivel mundial. Europa del norte y central, India y Chile presentan una incidencia mayor comparada con EEUU (A. Wernberg & D. Lucarelli, 2014). En Suramérica también hay variaciones, con más alta incidencia a nivel de Bolivia, Ecuador (Mehrotra, 2016). Las tasas de incidencia en Chile son más de 25 por cada 100.000 en mujeres y 9 por cada 100.000 en hombres. Todas estas poblaciones comparten una alta prevalencia de coleditiasis e infección por Salmonella, ambos reconocidos como factores de riesgo para el cáncer de vesícula biliar (Lazcano Ponce, Miquel , & Muñoz, 2001). Las tasas en EEUU son de 0.9 y 0.5 por cada 100.000 en mujeres y hombres, respectivamente. La incidencia del cáncer de vesícula biliar incrementa con la edad, con un promedio de edad de 65 años. A pesar de que la incidencia en EEUU ha disminuido, en los últimos 30 años esta ha aumentado en los pacientes jóvenes en la población colombiana (Kiran, Pokala, & Dudrick, 2007). Existe una fuerte predilección del cáncer en las mujeres respecto a hombres, con una relación de 1.3 a 3.5: 1. Dentro de los factores reproductivos se halla la edad temprana de la menarquía (aumento de 3 veces), multiparidad y la posmenopausia. Además, el cáncer de vesícula biliar es más común en caucásicos que en la raza negra (Scott, Carroll, & Cogliano, 1999).

En Colombia disponemos de algunas estadísticas al respecto, se expone una incidencia de ambos sexos de 2.8 por cada 100.000 habitantes y diferencial para mujeres de 3.5 por

cada 100.000 habitantes. En cuanto a la mortalidad se refiere de 2 por cada 100.000 habitantes (para ambos sexos) y 2.5 por cada 100.000 en mujeres (Guevara Cruz).

1.2. Factores de riesgo: múltiples factores de riesgo han sido identificados, en lo que resalta la inflamación crónica de la vesícula biliar.

Cálculos biliares: presentes en el 70 a 90% de los pacientes con cáncer de vesícula biliar (Hsing, Gao, & Han, 2007), por lo que es uno de los factores más fuertes para el desarrollo de cáncer de vesícula biliar. A pesar esta relación, la incidencia global en pacientes con coleditiasis sólo es del 0.5 al 3% (Carriaga & Henson, 1995). El riesgo es mayor con cálculos de mayor tamaño (cálculos mayores a 3 cm incrementan el riesgo 10 veces más comparados con aquellos menores a 1 cm) (Misra, Chaturvedi, Misra, & Sharma, 2003) y la duración de la coleditiasis (particularmente mayores de 40 años)

Vesícula en porcelana: es una manifestación poco común de la colecistitis crónica que es caracterizada por calcificación intramural de la pared de la vesícula biliar. Está asociada con coleditiasis en más del 95% de los casos. La tasa de incidencia de pacientes con cáncer de vesícula biliar con vesícula en porcelana varía en rangos desde 0 hasta 60%, con estudios más recientes con un aproximado de 2 a 3% (Mehrotra, 2016).

Pólipos de vesícula biliar: son un sobre crecimiento de la mucosa de la vesícula biliar, que generalmente se hallan como hallazgos ecográficos incidentales o después de una colecistectomía. Estos son clasificados como benignos o malignos, los pólipos benignos son clasificados como no neoplásicos (colesterol e inflamatorios, adenomiomas) o neoplásicos (adenomas, leiomiomas) (Mehrotra, 2016). La lesión benigna más común es el adenoma, un tumor glandular compuesto de células epiteliales del tracto biliar. No está claro si los pólipos adenomatosos constituyen una lesión pre maligna o con qué frecuencia estos progresan a carcinoma. Los pólipos en general no cursan en pacientes con coleditiasis por lo que la inflamación crónica es generalmente ausente (Wistuba, Miquel, & Albores Saavedra, 1999). Los pólipos más grandes son más proclives a desarrollar focos de cáncer invasivo.

Colangitis primaria esclerosante: el estado inflamatorio crónico en la colangitis esclerosante primaria es un factor de riesgo para el desarrollo de masas en la vesícula biliar. En un estudio de 286 pacientes, 6% de los casos se documentaron masas en la vesícula biliar, de los cuales el 56% de ellos eran cáncer de vesícula biliar (Said, Glaumann,

& Bergquist, 2008). Es por esto que se recomienda un tamizaje anula con ultrasonido en estos pacientes (Mehrotra, 2016).

Infección crónica:

Salmonella: en áreas endémicas, aproximadamente del 1 al 4% de los pacientes infectados son portadores crónicos de Salmonella Typhi. Múltiples estudios y meta análisis sugieren la asociación entre la infección crónica y el riesgo elevado de cáncer la vesícula biliar. La infección crónica sucede más frecuentemente en pacientes con colelitiasis, por lo que se piensa que los cálculos constituyen un nido potencial para la infección crónica (Mehrotra, 2016)

Helicobacter: la colonización por Helicobacter del epitelio del árbol biliar (en especial H. bilis) se ha implicado en la patogénesis de la enfermedad de la vesícula biliar incluyendo el cáncer de la vesícula biliar (basados en la detección de citotoxinas y proteínas de superficie), pero requiere mayor clarificación (Murata, Tsuji, & Tsujii , 2004).

Quistes biliares congénitos: los quistes biliares congénitos son dilataciones quísticas, únicas o múltiples, que involucran conductos biliares (intra o extrahepáticos), y que pueden ser congénitos o adquiridos. Una unión pancreatobiliar anómalo se presenta en el 70% de los pacientes con quistes biliares. Así mismo, se han asociado con un riesgo incrementado de cáncer, especialmente el colangiocarcinoma (Mehrotra, 2016). En una revisión de 1983, la incidencia de cáncer fue de 0.7% en pacientes menores de 10 años, 6.8% en pacientes de 11 a 20 años de edad y 14.3% en pacientes mayores de 20 años (Voyles, Smadja, Shands, & Blumgart , 1983). La incidencia puede ser tan alta como el 50%, en pacientes ancianos.

Anormalidad de la unión pancreatobiliar: la unión pancreatobiliar anómala constituye una variación anatómica rara donde el conducto pancreático drena en el conducto colédoco, resultando en un conducto común largo (más de 2 cm) que predispone al reflujo pancreático hacia el árbol biliar (la unión ductal se encuentra por fuera del esfínter de Oddi): activación de enzimas proteolíticas, alteración de la composición de la bilis, daño del epitelio biliar, inflamación, distensión ductal y formaciones de quistes (Mehrotra, 2016). El cáncer de vesícula biliar es la neoplasia maligna más común vista en pacientes con unión pancreatobiliar anómala (sin quiste de vía biliar), por lo que se recomienda la colecistectomía profiláctica.

Medicamentos: algunas drogas se han asociado con la carcinogénesis biliar, como la metildopa, anticonceptivos orales e isoniácida (Brodén & Bengtsson, 1980).

Exposición a carcinógenos: un riesgo incrementado se ha descrito en pacientes que trabajan en industria del petróleo, papel, químicos, zapatos e industrias de fibra de acetato de celulosa.

Obesidad: ha sido asociada con un incremento en el riesgo de cáncer de vesícula biliar (Calle, Rodriguez , Walker Thurmond, & Thun, 2003)

Glicemia alta: hay una asociación modesta entre diabetes y el riesgo de cáncer de la vesícula biliar, pero esta relación puede estar mediada por la obesidad y el mayor riesgo de desarrollar colelitiasis (Shebl, Andreotti, & Rashid, 2010). En un estudio sueco prospectivo, se incluyeron 70832 adultos suecos, con un seguimiento por 13 años, hombres y mujeres estuvieron en mayor riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar (Odds Ratio para dos o más porciones de 200 ml/día de bebidas azucaradas comparadas con no consumo fue de 2.24%, 95% IC (1.024 – 4.89).

Sexo: a nivel mundial, la incidencia de cáncer de vesícula biliar es normalmente el doble en mujeres respecto a hombres. En Noruega, con una incidencia global baja, se presenta una razón mujer: hombre de 2, 0.4 por cada 100.000 vs 0.2 por cada 100000, respectivamente. En Chile, con una alta incidencia, la relación de mujeres a hombre es 2.7 (25.3 por cada 100.000 vs 9.3 por cada 100.000, respectivamente). A pesar de que el sexo femenino es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de vesícula biliar, esto se ha relacionado con una alta incidencia de colelitiasis en mujeres (A. Wernberg & D. Lucarelli, 2014).

1.3. Diagnóstico: la mayoría de los casos se diagnostican cuando se hallan en fases avanzadas de la enfermedad, pues generalmente es una patología asintomática. La sospecha radica en pacientes con estudios prequirúrgicos con colelitiasis y engrosamiento de la pared vesicular, requiriendo estudios complementarios (Muratore, Polastri , & Capussotti, 2000). La ultrasonografía constituye una de las herramientas iniciales en el diagnóstico permitiendo identificar engrosamiento de la pared vesicular, masa al interior de la vesícula o en su lecho vesicular, sin embargo, presenta baja sensibilidad (85%) y no permite estadificación completa, en general. En cuanto a la TAC abdominal presenta mejor sensibilidad y especificidad, con limitación para lesiones de pequeño tamaño. Lesiones

sospechosas constituye pólipos mayores a 10 mm, vesícula en porcelana, engrosamiento difuso de la pared vesicular o lesiones con efecto de masa (Box & Edge, 1999). En la RMN aparece como una masa hipo o isointensa o como un engrosamiento en T1 en relación con el hígado y usualmente hiperintensa y pobremente definida en secuencias T2 (Rodríguez Fernández, y otros, 2006).

El diagnóstico del cáncer de vesícula biliar como hallazgo incidental se define como el primero diagnosticado durante el examen patológico de la vesícula biliar, también denominado como cáncer inaparente, oculto, subclínico o no sospechado (Behari & Kapoor, 2013).

Se han identificado algunos factores de riesgo como la elevación del CA 19-9 combinado con el antígeno carcinoembrionario y/o el CA 125, la atrofia vesicular con la vesícula en porcelana, cálculos mayores a 3 cm, engrosamiento focal mayor a 5 mm y un pólipo mayor a 1.2 cm (Qiao Zhu, y otros, 2015). Otros estudios tienen la posibilidad de indicar pronóstico, como el CA 19-9 (peor sobrevida).

1.4. Estadificación: el estadio se determina por el sistema TNM (tumor-ganglios-metástasis). La distribución metastásica se produce por vía linfática, vascular, neural, intraperitoneal, intraductal y por contigüidad.

Es por esto que se requiere un estudio extensivo para definir acertadamente el estadio tumoral con énfasis particular en la detección de metástasis a distancia (Petrowsky, y otros, 2006). Las modalidades diagnósticas incluyen el ultrasonido, la tomografía axial computada de abdomen, la resonancia nuclear magnética, la colangiografía por resonancia nuclear magnética y técnicas más invasivas como la colangiografía retrógrada endoscópica o la colangiografía transhepática percutánea. En contraste con estas técnicas de imagen, la tomografía con emisión de positrones suministra información metabólica acerca del tumor más que información o localización anatómica de la lesión. Esta técnica permite identificar una alta concentración de glucosa en las células tumorales, las cuales son marcadas con (18F) 2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa, FDG) el cual es transportado por los transportadores de glucosa (GLUT) al interior de la célula con altas tasas de fosforilación (a 6 FDG) y bajas tasas de defosforilación con acumulación de 6 FDG, visualizado en el PET SCAN.

El desarrollo del PET scan ha ofrecido una nueva opción diagnóstica a través de la visualización de la actividad metabólica del tumor además de una mejor localización anatómica; con una alta sensibilidad (75-80%) en detectar cáncer de la vesícula biliar (Petrowsky, y otros, 2006)

Clasificación TNM para cáncer de vesícula biliar:

Gallbladder cancer TNM staging AJCC UICC 2017

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invades the lamina propria or muscular layer
T1a	Tumor invades the lamina propria
T1b	Tumor invades the muscular layer
T2	Tumor invades the perimuscular connective tissue on the peritoneal side, without involvement of the serosa (visceral peritoneum). Or tumor invades the perimuscular connective tissue on the hepatic side, with no extension into the liver.
T2a	Tumor invades the perimuscular connective tissue on the peritoneal side, without involvement of the serosa (visceral peritoneum)
T2b	Tumor invades the perimuscular connective tissue on the hepatic side, with no extension into the liver
T3	Tumor perforates the serosa (visceral peritoneum) and/or directly invades the liver and/or one other adjacent organ or structure, such as the stomach, duodenum, colon, pancreas, omentum, or extrahepatic bile ducts
T4	Tumor invades the main portal vein or hepatic artery or invades two or more extrahepatic organs or structures

Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastases to one or three regional lymph nodes
N2	Metastases to four or more regional lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T3	N0	M0	IIIA
T1-3	N1	M0	IIIB
T4	N0-1	M0	IVA
Any T	N2	M0	IVB
Any T	Any N	M1	IVB

Tomado de: Colegio Americano de cirujanos, Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es la AJCC, octava edición (2017).

1.5. Tratamiento:

Quirúrgico: alrededor de la mitad de los cáncer de la vesícula biliar son diagnosticados patológicamente después de la colecistectomía para lo que se presume como enfermedad benigna (Edge, Byrd, & Compton, 2010).

Cuando el diagnóstico es incidental o conocido de forma preoperatoria, la resección completa de toda la enfermedad es el objetivo de cualquier procedimiento oncológico. Lastimosamente, incluso con una terapia de resección agresiva, las tasas de resección R0 generalmente permanecen sub óptimas. Shih y colaboradores reportaron tasas de resección R0 del 85% en pacientes con re exploración y diagnóstico incidental y sólo del 25% en pacientes con exploración primaria (no incidental). Esto se correlaciona con la mejor supervivencia en pacientes con diagnóstico incidental de la enfermedad (Pawlik, Gleisner, & Vigano, 2007).

El tratamiento depende esencialmente del estadio de la enfermedad. El Tis (carcinoma in Situ) y el T1a (Tumor invade la lámina propia), se encuentran tratados una vez realizada la colecistectomía. El pronóstico para Tis y T1a es bueno, con 85 a 100% de curación después de la colecistectomía (D'Angelica, Dalal, & DeMatteo, 2009).

El T1b (Tumor invade la capa muscular) y T2 (Tumor invade el tejido conectivo perimuscular sin extensión más allá de la serosa o en el hígado), requieren una resección en cuña o una colecistectomía extendida para aumentar la supervivencia (con un margen de 2 cm y una linfadenectomía regional). Los casos de pacientes con cáncer de vesícula biliar estadio I (T1a y T1b), se verían beneficiados en términos de sobrevida al asociar una linfadenectomía portal. Los tumores avanzados T2 Y T3 con ganglios positivos (N1) requiere colecistectomía radical con resección hepática subsegmentaria (segmentos IVB y V más linfadenectomía regional del ligamento hepatoduodenal, de la arteria hepática común y de los ganglios retropancreáticos) (Uribe M., Heinert, Brito , & Bravo, 2013)

En los estadios T4 en general no se realiza cirugía (Qiao Zhu, y otros, 2015).

Tratamiento adyuvante: existe una escasez de evidencia de alta calidad que soporte el tratamiento adyuvante en el cáncer de la vesícula biliar, por lo que los pacientes deben ser orientados a participar en ensayos clínicos que avalen nuevas estrategias. Uno de estos, el ACTICCA el cual está operando en Europa (Piehler & Crichlow, 1978).

El tratamiento adyuvante estaría indicado en pacientes con resección completa mayor o igual a T2 o con márgenes positivos. No hay un consenso frente al tratamiento adyuvante óptimo. Dado las altas tasas de recurrencia distal, especialmente después de la resección completa del cáncer, se prefieren seis meses de quimioterapia sola (Bhoomi & Tanios, 2016). La selección de la droga (gemcitabine, fluorouracilo, gemcitabine más fluoropirimidina) es empírica. Una alternativa sería la combinación concomitante de una fluoropirimidina y quimioradioterapia más 4 meses de quimioterapia sistémica (particularmente en pacientes con márgenes positivos). Para pacientes que recibieron quimio radioterapia y quimioterapia adyuvante, la integración óptima de la quimioradioterapia y la quimioterapia aún en incierta. En general, es preferible iniciar con la quimioterapia primero basado en el supuesto de se podría evitar la radioterapia en pacientes que están destinados a desarrollar lesiones metastásicas a distancia (y que no se beneficiarían de la misma) (A. Wernberg & D. Lucarelli, 2014).

2. Justificación

El cáncer de vesícula biliar es una patología, que pese a su baja incidencia en la población general colombiana, constituye un reto diagnóstico y terapéutico, dado su alta mortalidad (supervivencia global no superior al 10% a los cinco años (Roa, y otros, 1994)). Su diagnóstico se presenta generalmente en fases tardías de la enfermedad, dado que se presenta como una enfermedad cuyos síntomas son inespecíficos y de difícil diferenciación respecto a la patología biliar benigna. En Colombia se ha estimado una incidencia para ambos sexos de 2.8 por cada 100.000 habitantes y diferencial para mujeres de 3.5 por cada 100.000 habitantes, con una mortalidad de 2 por cada 100.000 habitantes (para ambos sexos) y 2.5 por cada 100.000 en mujeres (Guevara Cruz).

Esta patología ofrece un reto diagnóstico y terapéutico. El diagnóstico generalmente sucede en fases avanzadas de la enfermedad; su presentación se da en casos como diagnóstico incidental (pacientes llevado a colecistectomía con diagnóstico de cáncer al ser valorada la muestra por el patólogo), diagnóstico realizado por imágenes (reporte por ecografía, tomografía o resonancia nuclear magnética de abdomen o tomografía con emisión de positrones) o como parte del estudio de un síndrome biliar obstructivo con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar. El tratamiento más importante es el quirúrgico, enfocado en fases tempranas de la enfermedad y el único que puede brindar una mejor supervivencia a largo plazo, especialmente en estadios tempranos de la enfermedad. En tumores confinados a la lámina propia o muscular (con márgenes negativos) se puede brindar observación. Aquellos que avanzan más allá de la lámina propia o muscular se debe evaluar con estudios de imagen (resonancia nuclear magnética o TAC abdominal multifásico, además de consideración de laparoscopia de estadificación para valorar resecabilidad y así llevar a resección hepática, linfadenectomía y reconstrucción de vía biliar). En casos de irresecabilidad se indica tratamiento sistémico (gemcitabine/cisplatino, flupirrimida con o sin radiación). Un modelo de análisis y decisión realizado por Markov enfocado en pacientes con tumores T1b sugiere que la re – resección está asociada con

una mejor tasa de supervivencia a 5 años (87.5% vs 61.3%) y el número de años fue mayor en pacientes más jóvenes, sin importar el sexo (Abramson, Pandharipande, Ruan, & Whang), sin que haya evidencia sobre la mortalidad asociada a cada estadio de la enfermedad o asociado a la modalidad diagnóstica utilizada.

Así mismo, dado que el pilar del tratamiento se enfoca en el tratamiento quirúrgico, se establece la importancia de una pronta atención y valoración para manejo respectivo. Se desconoce cuál es el tiempo promedio de atención entre el diagnóstico y el manejo definitivo, cuya atención se enfoca en centros de atención especializada como el Instituto Nacional de Cancerología. Se deben determinar aquellas variables que están impactando en el retraso de una atención oportuna y así intervenir tempranamente en la evolución de la enfermedad. En Chile, por ejemplo, existe un programa de prevención que se basa en la realización de colecistectomías “profilácticas” en pacientes entre 35 y 49 años de edad portadores de colelitiasis asintomáticas, programa que ha iniciado desde el 2006, con la idea de disminuir el número de casos que se presentan de cáncer de vesícula biliar (de Aretxabala, Benavides, & Roa, 2016).

Por medio del presente trabajo se describirán las características de la atención y desenlaces clínicos de los pacientes con cáncer de vesícula biliar atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2009 y 2017, que permita identificar variables epidemiológicas en la población colombiana, así como los factores que influyen en la sobrevida y los determinantes de un diagnóstico tardío o falta de atención oportuna en la población.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Definir el número de casos de cáncer de vesícula biliar en el lapso del 2009 al 2017, caracterizando las variables demográficas y estadio de la enfermedad de la población con cáncer de vesícula biliar atendida en el INC

3.2. Objetivos específicos

- Describir el manejo médico o quirúrgico que reciben los pacientes con cáncer de vesícula biliar en el instituto nacional de cancerología
- Establecer el lapso de seguimiento de la población afectada en el instituto nacional de cancerología
- Describir las características demográficas de los pacientes
- Clasificar de los estadios de la enfermedad (estadio TNM) en cada paciente según información suministrada en la historia clínica
- Determinar el tiempo promedio transcurrido los casos de hallazgo incidental, entre la cirugía de colecistectomía y la consulta en el INC.

4. Materiales y métodos

4.1. Tipo de estudio

Estudio retrospectivo observacional de tipo serie de casos

4.2. Determinación de la muestra

Pacientes consecutivos con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar diagnosticados en el INC o extra institucional entre los años 2009 y 2017

4.3. Criterios de elegibilidad

4.3.1. Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años, que ingresen al instituto nacional de cancerología con diagnóstico (por imágenes sugestivas o reporte de patología) de cáncer de vesícula biliar, entre el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre del 2017

4.3.2. Criterios de exclusión: Pacientes con diagnósticos dudoso o no claro de cáncer de vesícula biliar

4.4. Variables:

<u>Variable</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Indicador</u>	<u>Unidad de medida</u>	<u>Fuente de información</u>
Edad	Cuantitativa, Continua	Desde fecha de nacimiento a fecha de firma de consentimiento informado.	Años cumplidos	Historia clínica

Sexo	Categórica, Nominal	Sexo del paciente.	F	M	Historia clínica
Tipo de diagnóstico	Cualitativa Nominal	Incidental Masa abdominal Ictericia Dolor abdominal Otro	SI	NO	Historia Clínica
Estadio de la enfermedad	Cualitativa Ordinal	Clasificación TNM	TX, T0, T1, T1a, T1b, T2, T2a, T2b T3, T4. NX, N0, N1, N2, N3. MX, M0, M1.		Historia Clínica
Estadio	Cualitativa ordinal	Clasificación TNM (estadio clínico o patológico)	0, I, II, III y IV		Historia clínica
Tipo de atención institucional	Cualitativa Nominal	El INC atendió al paciente para primer manejo o remitido (continuación de manejo)	Manejo primario Manejo secundario Sin manejo		Historia clínica
Fecha del primer manejo	Cuantitativa, discreta	Fecha en la que consulta el paciente al INC, por primera vez	Fecha (día, mes, año)		Historia clínica
Oportunidad de tratamiento inicial	Cuantitativa, Discreta	Número de días que transcurren entre el diagnóstico hasta la primera atención	Número de días		Historia clínica
Tipo de tratamiento inicial	Cualitativa, nominal	Manejo médico o quirúrgico, o expectante (observación) en el INC	Cirugía primaria Cirugía de re resección Quimioradioterapia Radioterapia		Historia clínica

Quimioterapia				
Grado de resecabilidad del tratamiento quirúrgico	Categórica, nominal	El grado de resección, según reporte de patología	R0 R1 R2 Sin información	Historia clínica
Grado histológico de la patología	Categórica nominal	Según el reporte de la patología	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Mal diferenciado Sin información	Historia clínica
Presentó metástasis	Categórica nominal	Si en algún momento de la enfermedad se documentan lesiones metastásicas	Si No	Historia clínica
Sitio de metástasis	Cualitativa nominal	Los sitios de metástasis del cáncer de vesícula biliar	Hígado Ganglios retroperitoneales Pulmón Peritoneo Vía biliar extrahepática Páncreas Duodeno Cerebro Otros (mencionar cuál) Desconocido	Historia clínica
PET SCAN	Cualitativa, Nominal	Fue realizado PET SCAN durante seguimiento	Si No	Historia clínica
PET SCAN positivo	Cualitativa, Nominal	Si el resultado del estudio fue positivo para lesiones sugestivas de compromiso secundario	Sí No	Historia clínica
Recaída	Cualitativa, nominal	Si después de una resección	Sí No	Historia clínica

		completa (R0) No aplica se documenta una recaída tumoral		
Enfermedad residual	Cualitativa, Nominal	Si después de una cirugía de re resección se identifica muestra tumoral	Sí No	Historia clínica

Plan de análisis: Se realizará un análisis descriptivo de acuerdo a la naturaleza de la variable. Para variables nominales y ordinales se estimarán frecuencias absolutas y relativas, para variables cuantitativas se estimarán de acuerdo a su distribución medidas de tendencia central y dispersión. No se proponen análisis exploratorios adicionales. Para el análisis de la información, se usará el programa estadístico Stata versión 11.

La información de mayor relevancia constituye los casos que han ingresado en el período, la distribución por estadio, frecuencia de los tratamientos y el tiempo entre la colecistectomía y la consulta en el INC en los pacientes que habían tenido colecistectomía previa.

4.5. Metodología del informe y divulgación de los resultados de investigación:

Su difusión sería como artículo de investigación y sería entregada en una revista nacional indexada

4.6. Presupuesto

PRESUPUESTO ESTIMADO			
ITEM	Dedicación tiempo (horas/día)	Costo	Financiación
Talento humano	1	0	Universidad nacional
Materiales		0	Universidad Nacional
Equipos		0	Universidad Nacional
Servicios		0	Universidad Nacional
Divulgación		0	Universidad Nacional

Total		0	Universidad Nacional
-------	--	---	----------------------

4.7. Aspectos éticos

Riesgo según la resolución 8430 de 1993: investigación de riesgo mínimo

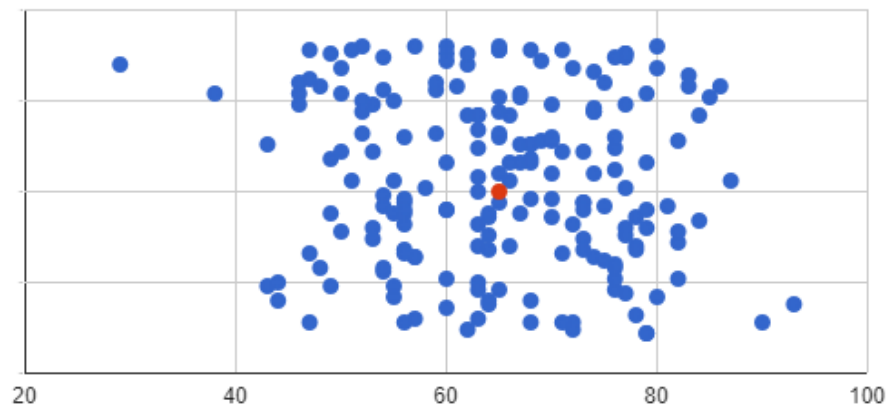
Confidencialidad de la información de los pacientes si utiliza historias clínicas y/o bases de datos: los datos recolectados no presentan algún riesgo para los pacientes.

Los datos serán recolectados por los investigadores, encargados además de conocer los resultados correspondientes. Solo ellos podrán acceder a la información y no podrán utilizarla con otros fines que no sean los académicos. Se protegerá la identidad de los pacientes y en ningún momento la difusión de los resultados permitirá identificar individualmente a algún paciente.

5. Resultados

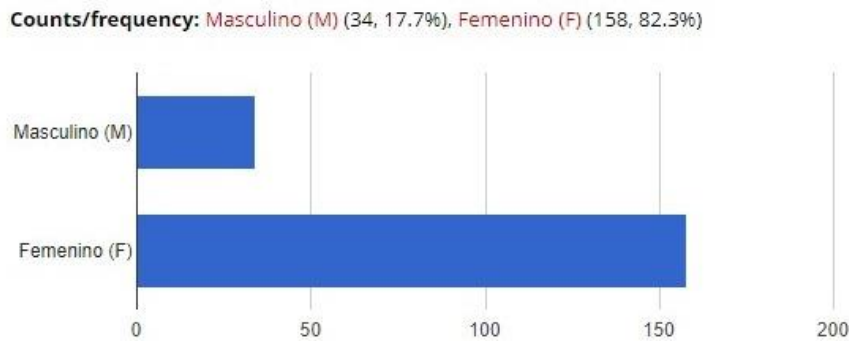
Se realizó una búsqueda de información de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio, en el Instituto Nacional de Cancerología, mediante la utilización del programa SAP para ingreso a las historias clínicas respectivas. El lapso de tiempo de seguimiento de estos pacientes va desde el año 2009 hasta el año 2017.

Se obtuvo una base de datos compuesta por 198 registros. El rango de edad fue desde los 29 hasta los 93 años, con una media de 65 años, una mediana de 65 años, una desviación estándar de 11.4 y un rango intercuartílico de 56 a 74



Gráfica 1. Edad (años cumplidos)

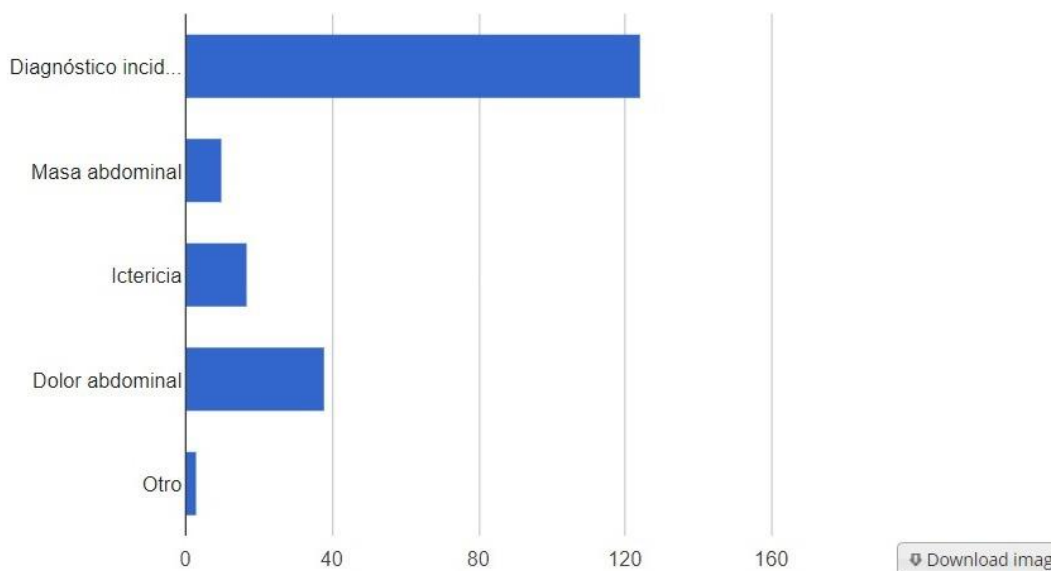
Respecto a la variable sexo, la gran mayoría la muestra de estudio corresponde al sexo femenino (158 pacientes del estudio) que corresponde al 82.29%. Del sexo masculino corresponden a 34 pacientes (17.71% de la población).



Gráfica 2: distribución por sexo

En cuanto a la detección de la enfermedad, en un gran porcentaje se presentó como diagnóstico incidental (aquel resultado de cáncer diagnosticado al momento del estudio histopatológico, cuando se presumía como patología biliar benigna), correspondiendo a 124 pacientes (64.58%). En segundo lugar, el diagnóstico a través de documentación al examen físico corresponde al 5.21% de los casos (10 pacientes). La ictericia como síntoma principal al momento del diagnóstico se presentó en 17 pacientes (8.85%) mientras que el dolor abdominal, en 39 de ellos (20.31%). Otros síntomas en un porcentaje muy bajo (2 pacientes, 1.04%).

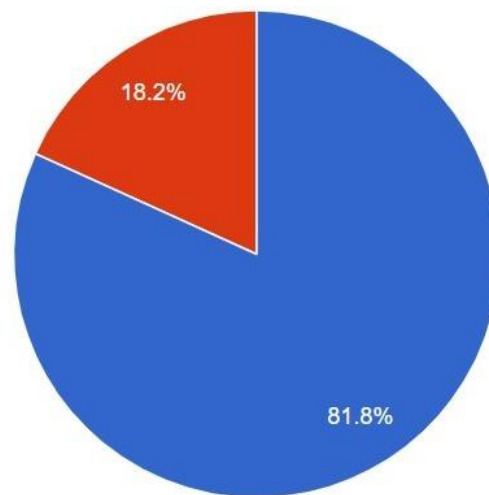
Counts/frequency: Diagnóstico incidental (124, 64.6%), Masa abdominal (10, 5.2%), Ictericia (17, 8.9%), Dolor abdominal (38, 19.8%), Otro (3, 1.6%)



Gráfica 3. Tipo de detección de la enfermedad

La fecha del diagnóstico fue completa en 157 pacientes (81.8%) mientras que se documentó como una fecha parcial (sin especificación completa de mes y/o día) en 35 pacientes (18.2%)

Counts/frequency: Completa (157, 81.8%), Parcial (35, 18.2%), Sin dato (0, 0.0%)



Gráfica 4. Fecha del diagnóstico (parcial o completa)

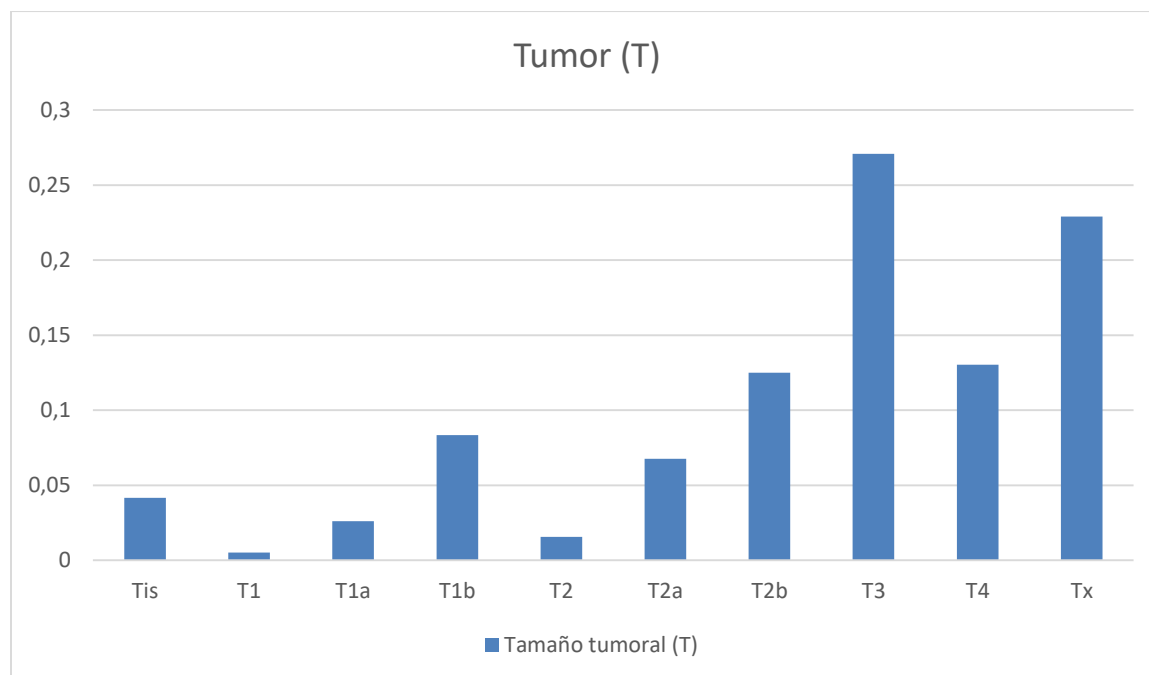
Clasificación TNM:

En cuanto a la clasificación del TNM, respecto al tumor (T), el carcinoma in situ presenta un porcentaje de 4.17 del total de la población (8 pacientes).

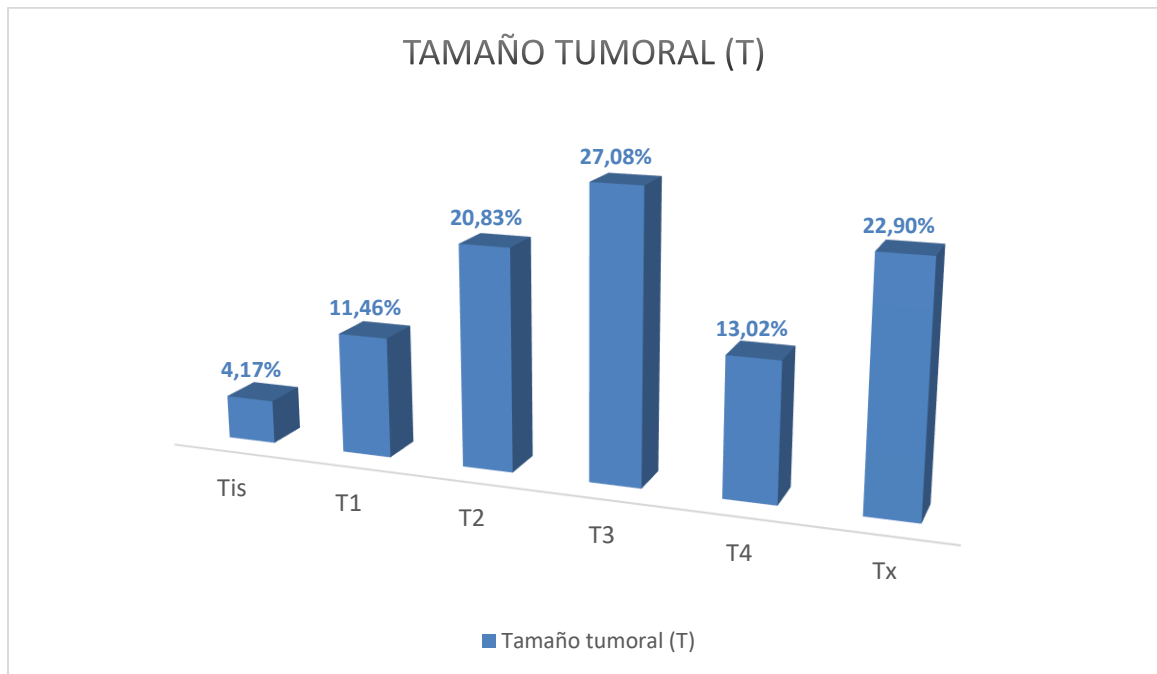
La clasificación T1 corresponde 11.46% de los pacientes (22 pacientes), a su vez subdivididos en las categorías T1a (6.77%, 5 pacientes) y T1b (8.33%, 16 pacientes). Uno de ellos en el grupo estándar de T1 (0.52%).

El estadio T2 tuvo un valor significativo del 20.83% (40 pacientes), en el sub grupo T2a pertenecía el 6.77% (13 pacientes) y el T2b el 12.5% (24 pacientes), y 3 pacientes sin especificar alguna de esta sub categorización (1.56%, referidos como T2).

El estadio T3 constituye el 27.08% de los pacientes (52 pacientes), en tanto el T4 corresponde al 13.02% (25 pacientes). También se documentó valor que no pudo ser determinado (Tx) en 22.92 (44 pacientes).

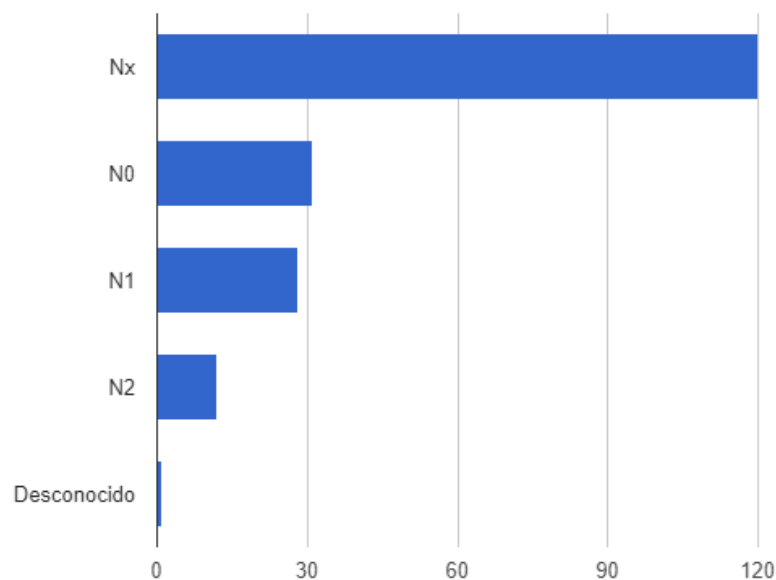


Gráfica 5.0. Tumor



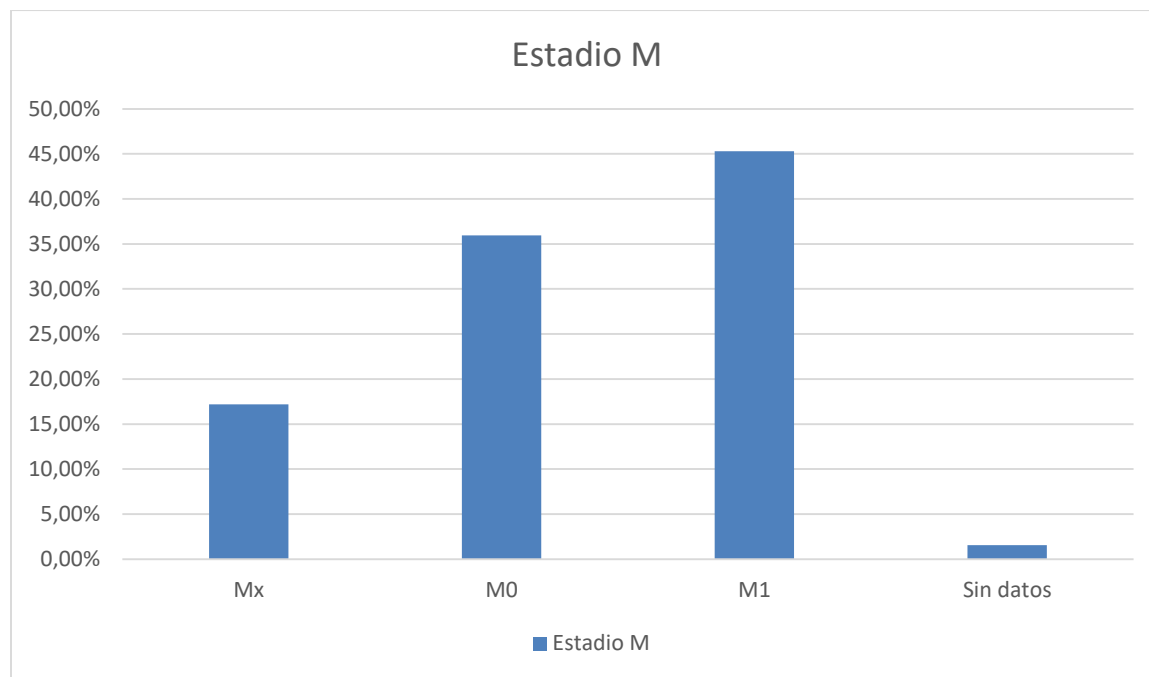
Gráfica 5.1. Tamaño tumoral (agrupado)

Clasificación del número de ganglios linfáticos: la categoría Nx se lleva el mayor porcentaje (62.5%, 120 pacientes). La categoría N0 corresponde al 16.15% (31 pacientes), N1 al 14.58% (28 pacientes) y N2 al 6.25% (12 pacientes)



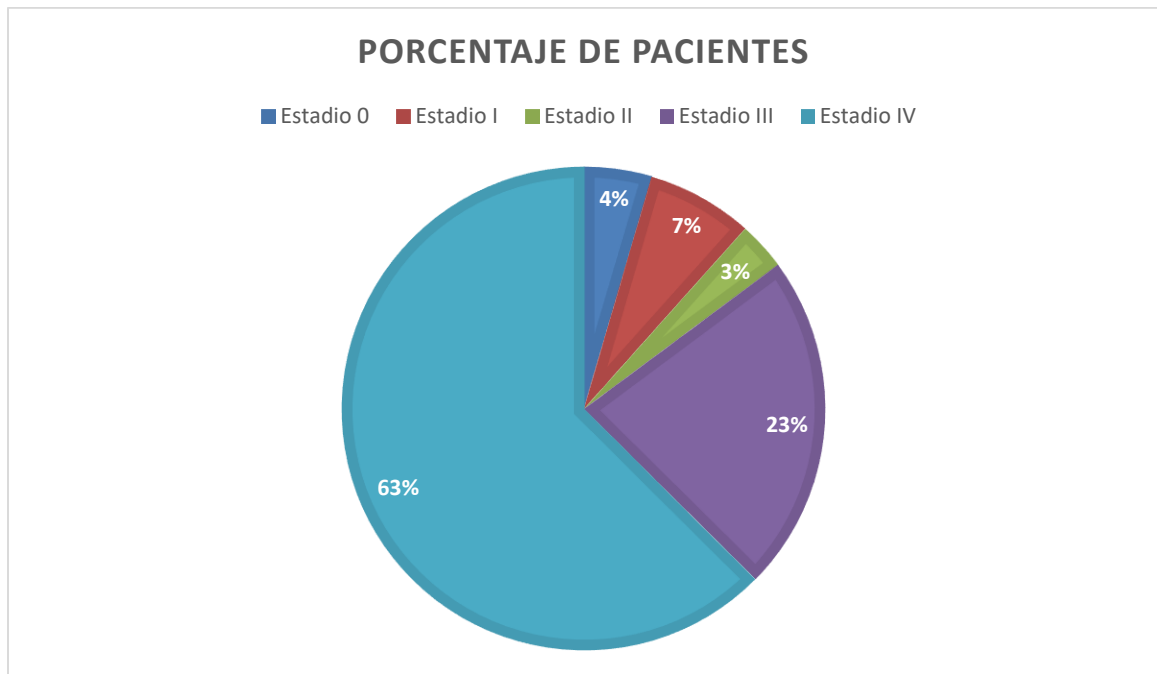
Gráfica 6. Número de ganglios linfáticos

Clasificación de las metástasis: el 17.19% de los pacientes no se pudo determinar si había evidencia de metástasis al momento del diagnóstico (Mx, 33 pacientes). No se identificaron lesiones a distancia en el 35.94% de los pacientes (69) pero sí en el 45.31% (87 pacientes). No se pudo obtener datos en 3 pacientes (1.56%)



Gráfica 7. Metástasis a distancia

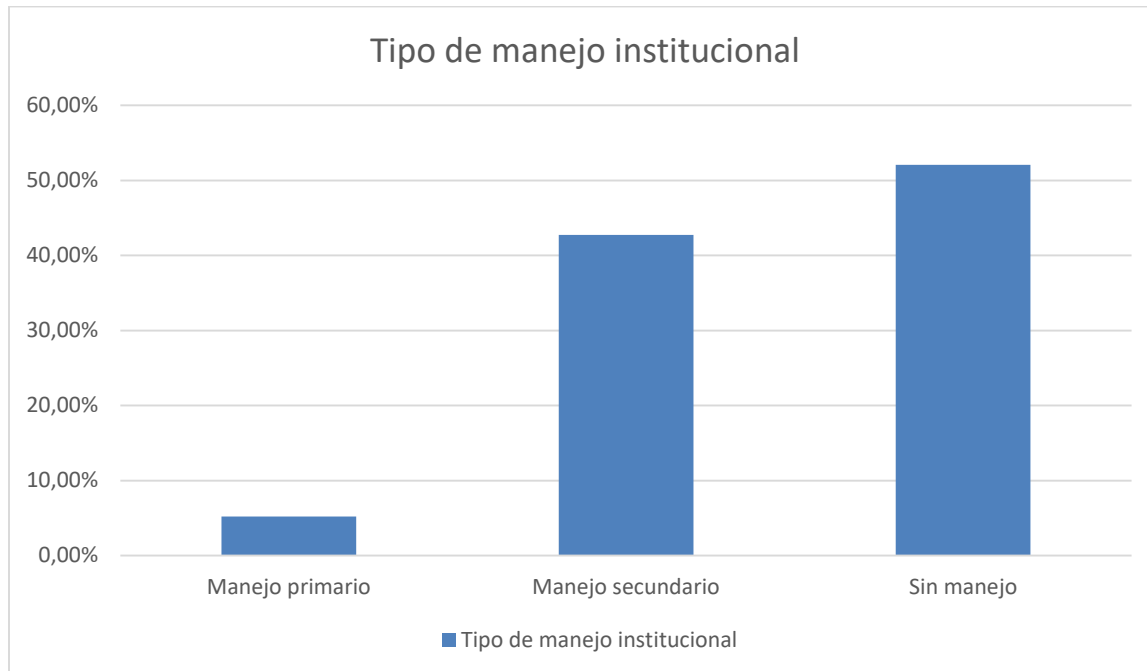
Estadio de la enfermedad: el estadio clínico o patológico se pudo determinar en 155 pacientes: estadio 0 el 4.52%, estadio I el 7.10%, estadio II el 3.23%, el estadio III el 22.58% y el estadio IV el 62.58% de los pacientes.



Gráfica 8. Estadio clínico o patológico del cáncer de vesícula biliar

Tipo de atención institucional: resalta en este apartado que la una proporción significativa de los pacientes fueron remitidos de otras instituciones, en lo que se conoce como manejo secundario (42.71%, 82 pacientes). En sí, sólo el 5.21% de los pacientes recibieron el manejo por primera vez en la institución (10 pacientes).

Es de reconocer que los pacientes “sin manejo” corresponden a pacientes atendidos en la institución pero que no fueron llevados a cirugía, quimioterapia, radioterapia o quimioradioterapia; además de aquellos que continuaron manejo médico expectante u observacional.



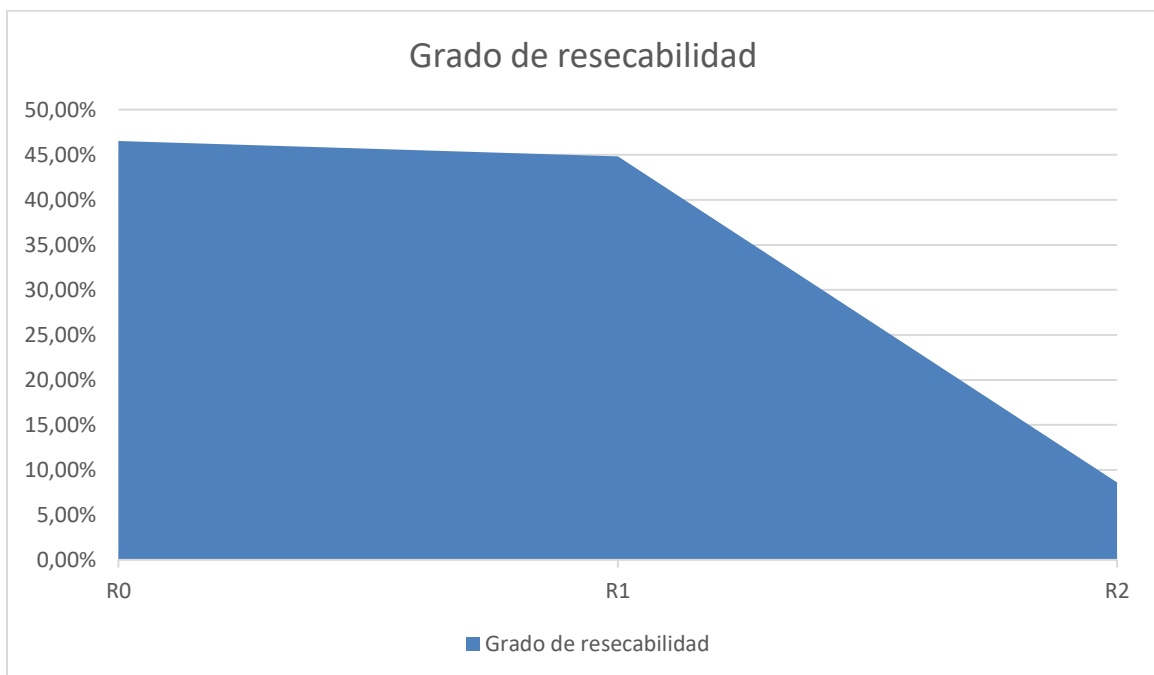
Gráfica 9. Tipo de atención institucional

Oportunidad de tratamiento inicial (en días): la oportunidad de tratamiento (definida como el lapso de tiempo desde el momento del diagnóstico hasta el tratamiento, tuvo un rango de días desde 0 hasta 1934 días, con una media de 239.5 días, una mediana de 122 días, una desviación estándar de 320.6 y un rango intercuartílico de 77 a 251 días. Así mismo la mediana del tratamiento médico fueron 112 días (IC95% 89.32 a 231.1). La mediana tratamiento quirúrgico: 124 días (104.5 a 180.3). Valor P suma de rangos (no pareada): 0.63

Tipo de tratamiento inicial: el tipo de tratamiento instaurado en la institución se estableció en diversas variables, como la cirugía primaria (8 pacientes, 8.70%), la cirugía de re resección (23 pacientes, 25%), quimioradioterapia (7 pacientes, 7.61%), radioterapia (3 pacientes, 3.26%), quimioterapia (65 pacientes, 70.65%).



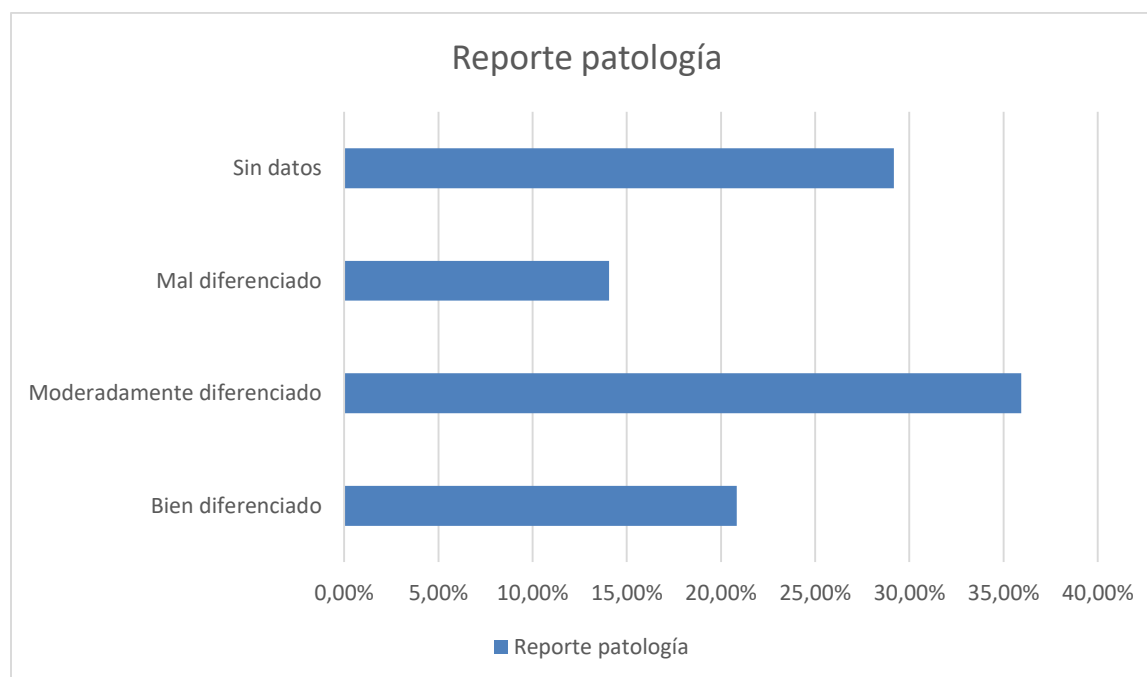
Gráfica 10. Tipo de tratamiento inicial



Gráfica 11. Grado de resecabilidad del tratamiento quirúrgico primario

Grado de resecabilidad del tratamiento quirúrgico primario: de los pacientes que fueron sometidos a cirugía y se pudo determinar el grado de resección, el 46.55% de los pacientes fueron llevados a R0 (27 pacientes), el 44.83% de los pacientes fue llevado a R1 (26 pacientes) y a R2 el 8.62% (5 pacientes).

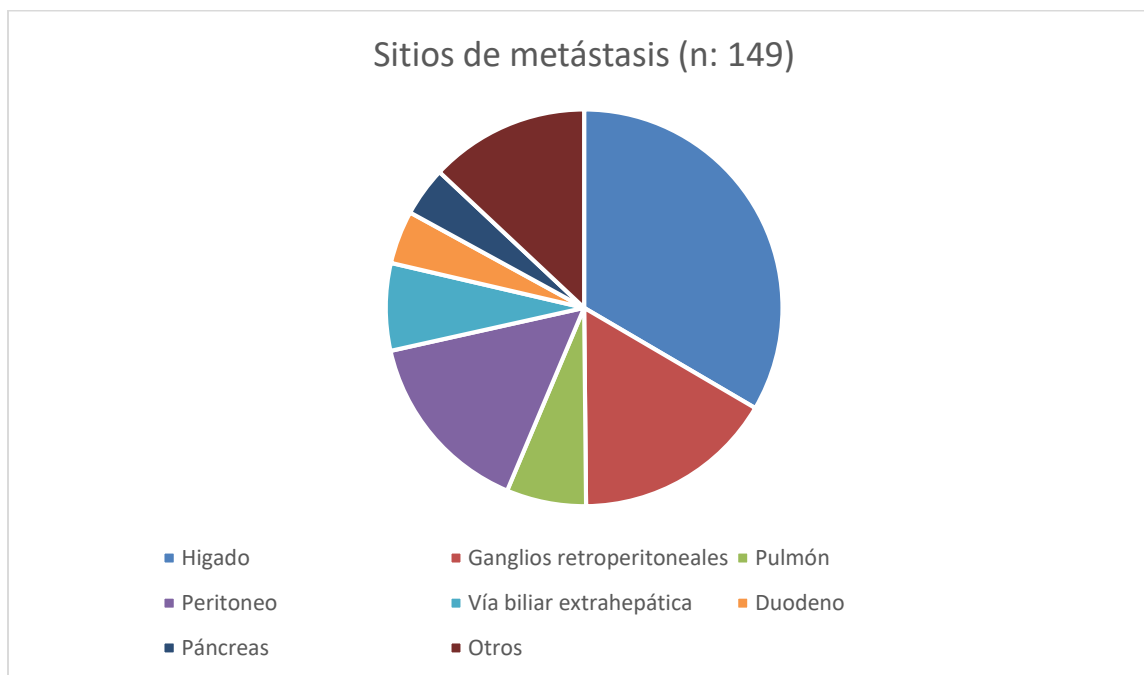
Grado histológico de la patología: El 20.83% de los pacientes (40) tuvieron un reporte de patología definido como bien diferenciado. El 35.94% de los pacientes tuvo un reporte de patología determinado como moderadamente diferenciado (69 pacientes) y mal diferenciado el 14.06% de ellos (27). No se pudo obtener datos al respecto en 56 (29.17%)



Gráfica 12. Grado histológico de la patología

Sitio de metástasis: se pudieron documentar lesiones metastásicas en 149 pacientes del estudio (78.84%), con un sitio mayor de lesiones a nivel hepático (108 pacientes, 72.48%) y ganglios retroperitoneales (53 pacientes, 35.57%). Otros sitios menos frecuentes son el

pulmón (21 pacientes, 14.09%), peritoneo (49 pacientes, 32.89%), vía biliar extrahepática (23 pacientes, 15.44%), duodeno (14 pacientes, 9.40%) y páncreas (13 pacientes, 8.72%). Otros sitios de metástasis se presentaron en 13 pacientes (8.72%).



Gráfica 13. Sitios de metástasis

PET-FDG TAC: esta herramienta diagnóstica se utilizó en el 12.93% de la muestra del estudio (19 pacientes) y no se utilizó en 128 pacientes (87.07%). En la sub población que se utilizó la herramienta, el resultado positivo

PET-FDG TAC positivo	N=19	
	Si:	19 (12.93%)
	No:	128 (87.07%)

Recaída: se pudo hacer seguimiento a 45 pacientes respecto a si presentaron recaída en algún momento, de ellos, el 73.33% (33 pacientes) si la presentaron, en tanto el 26.67% no se documentó (12 pacientes)

6. Discusión

El cáncer de la vesícula biliar es una patología que presenta una alta incidencia en algunos países de la región, en especial en Chile, Ecuador y Bolivia. Uno de los principales inconvenientes de esta patología es que el diagnóstico por lo general se realiza de forma tardía y en muchos casos de forma incidental.

La clínica o manifestaciones iniciales pueden simular con facilidad una patología biliar benigna (colelitiasis con colecistitis) que finalizan en una colecistectomía, y el diagnóstico ulterior en la pieza de patología; o en fases más avanzadas de la enfermedad, debutando con un síndrome biliar obstructivo con un pronóstico aún más sombrío.

En Colombia se ha descrito una incidencia del 3% en el diagnóstico de adenocarcinoma de vesícula biliar en las piezas quirúrgicas (Ayala, Rangel, & Ascencio, 2006), pero no hay estudios considerables que hablen de la epidemiología de esta patología en nuestro país. La importancia de ello radica en conocer si hay beneficio de realizar intervenciones que puedan llegar a ser costo efectivas en la población (colecistectomías profilácticas en mujeres mayores de 40 años, por ejemplo) o estudios de tamizajes en poblaciones de alto riesgo.

En nuestro estudio se evidenció un rango de edad lo suficientemente amplio, que iba desde los 29 hasta los 93 años, con una media de 65 años (y una mediana de 65 años), en correlación con otros estudios que relatan una mayor incidencia a partir de esta edad. Así mismo, el sexo femenino constituye una gran proporción en la muestra del estudio (un 82.29%), con una relación mujer: hombre de 4.64 a 1 (datos que también se correlacionan con estadísticas previas) (Mehrotra, 2016).

El Instituto Nacional de Cancerología al ser un centro de referencia de cuarto nivel, llegan en su mayoría pacientes remitidos de otra institución (que ya han sido intervenidos quirúrgicamente en otro hospital) lo que explicaría tan alta frecuencia en el diagnóstico incidental (diagnóstico por estudio histopatológico realizado en la pieza quirúrgica después de una colecistectomía, con intención inicial de resolver una patología biliar benigna) llegando a un porcentaje del 64.58%. Esto a su vez demuestra la importancia

epidemiológica que puede tener un diagnóstico incidental, dado que gran parte de los pacientes enfermos cursarán con un estadio avanzado de la enfermedad, en donde la cirugía pueda no tener tanta relevancia y aún con un tratamiento con quimio o radioterapia, que impacten significativamente en la morbilidad.

Además, es de considerar aquellos pacientes que con un diagnóstico realizado por patología, puedan escapar de una revisión de la misma con su médico tratante (olvido del paciente, no asistir a la cita de control postoperatoria, barreras administrativas) que dilaten el proceso de atención de la enfermedad. En un 20.31% de los pacientes el diagnóstico se dio con base en sintomatología como el dolor abdominal, el cual es imposible de discernir respecto a un cólico biliar común, finalizando en gran parte en colecistectomías realizadas por personal no experto para el manejo de patología biliar maligna. Además, en un porcentaje considerable de los pacientes (8.85%) el síntoma inicial se trató de la ictericia, en pacientes con síndrome biliar obstructivo secundario a compromiso loco regional importante y en estadio avanzado de la enfermedad.

Así mismo, respecto al estadio clínico o patológico de la enfermedad (clasificación TNM), respecto al tamaño tumoral la categoría T3 fue la más frecuente (tumor que perfora la serosa o invade directamente órganos o estructuras vecinas) en un 27.08% de los casos, que de entrada ya condicionan un procedimiento de una hepatectomía subsegmentaria (con o sin colecistectomía radical, según sea el caso) más una linfadenectomía regional, en caso de tratarse con intención curativa. Respecto al estadio de los ganglios (N) no fue posible la identificación en su mayoría (62.50%) de los ganglios comprometidos por el tumor. Es de reconocer que gran parte de las piezas quirúrgicas no es posible identificar la integridad de la vesícula biliar (fragmentada o sin orientación anatómica), o aspectos importantes de la disección (como el ganglio cístico, raramente disecado y enviado en la patología); o estudios de imagen preoperatorios que favorezcan la estadificación regional. También, respecto a la evidencia de metástasis al momento del diagnóstico (M) se presentaron en el 45.31% de los pacientes. Por lo anterior, bajo el análisis estadístico, en el 62.58% de los pacientes se englobaron en un estadio IV de la enfermedad.

El problema radica que además de ser un diagnóstico de predominio incidental y en estadios avanzados, el tratamiento obtenido en la institución se presenta mucho tiempo después del diagnóstico inicial, con una media de 239.5 días. Podemos aludir este retraso en el diagnóstico a las barreras del sistema de salud, un reporte de patología tardío o diferido en su lectura, pacientes de áreas remotas con difícil acceso al sistema de salud (o escasos recursos económicos) o la oportunidad de acceso a un centro de excelencia para el manejo del cáncer.

El tratamiento ofertado en la institución fue en gran parte de los pacientes (70.65%) la quimioterapia, sin diferenciar en el estudio de tratarse con intención adyuvante o paliativa (podemos inferir, que dado que la mayoría se tratan de estadios avanzados de la enfermedad, se trata más de intención paliativa). La cirugía (inicial) con intención curativa realizada en el Instituto Nacional de Cancerología se presentó en el 8.70% de los casos, dado que en su mayoría se trata de diagnósticos realizados de forma extrainstitucional y

remitidos para un segundo manejo. Así mismo, la quimioradioterapia y la radioterapia no desempeñaron un valor significativo en el tratamiento de estos pacientes (7.61% y 3.26%, respectivamente).

Llamativamente se presentó valores altos de resección R0 y R1 (46.55 y 44.83% de los casos que se pudo identificar), en discordancia con otros estudios que hablan de un mayor porcentaje de resección R2.

El grado de patología que más se pudo identificar fue el moderadamente diferenciado (35.94%) con identificación de metástasis en un gran porcentaje de los pacientes (78.84%, sin discernir si se trata al momento del diagnóstico o de progresión de la enfermedad), con sitio de metástasis más frecuente hacia el hígado (72.48%) y ganglios retroperitoneales (35.57%).

Dentro de las herramientas diagnósticas que se revisaron en el estudio, está en PET Scan, que se utilizó en un porcentaje bajo de los pacientes (12.93%), con limitantes previamente expuestas: costo económico, barreras administrativas, disponibilidad del mismo y que aún no se ha estandarizado en qué pacientes se requiere el mismo.

7. Conclusiones

- La incidencia de esta patología aumenta con la edad (punto de corte a partir de los 65 años), es más frecuente en el sexo femenino y se ha relacionado con múltiples factores, los más importantes en relación a alguna condición que genere inflamación crónica, como lo es la colelitiasis con colecistitis o la salmonelosis. También se reportan tasas de incidencia variable en el mundo, con altas incidencias en Suramérica (Chile, Ecuador y Bolivia); además de diferencias inter raciales (caucásicos son más proclives respecto a la raza negra).
- El cáncer de vesícula biliar constituye una patología con baja incidencia, pero con altos costos de su tratamiento para el sistema de salud
- El diagnóstico, por lo general, se realiza de forma tardía y cuya posibilidad de tratamiento está limitado a la quimioterapia, en gran parte de los casos
- En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza de forma incidental, durante el análisis patológico de la pieza quirúrgica posterior a la colecistectomía.
- Se deben acortar los tiempos requeridos para una atención integral del paciente afecto por esta patología, dado su rápida evolución y alta morbimortalidad.
- Se deberían realizar estudios de impacto económico respecto al tamizaje en grupos de alto riesgo de padecer cáncer de vesícula biliar (mayores de 65 años, mujeres, caucásicas o mestizas, provenientes de zona de cordillera)
- Apoyar la formación de base de datos que permita la búsqueda activa de pacientes con diagnóstico incidental de cáncer de vesícula biliar, que permitan acortar el lapso desde el diagnóstico hasta el tratamiento respectivo.

8. Bibliografía

- Box, J. C., & Edge, S. B. (1999). Laparoscopic Cholecystectomy and Unsuspected Gallbladder. *Semin Surg Oncol*(16), 327-331.
- Shebl, F. M., Andreotti, G., & Rashid, A. (2010). Diabetes in relation to biliary tract cancer and stones: a population based study in Shanghai, China. *Br J Cancer*(103), 115.
- A. Wernberg, J., & D. Lucarelli, D. (2014). Gallbladder Cancer. *Surg Clin N Am*(94), 343-360.
- Abramson, M. A., Pandharipande, P., Ruan, D. G., & Whang, E. E. (s.f.). Radical resection for T1b gallbladder cancer: a decision analysis. *HPB*(11), 656-663.
- Ayala, E. G., Rangel, D. A., & Ascencio, N. E. (2006). Hallazgos patológicos en colecistectomías realizadas en el Hospital Universitario Ramón González València de Bucaramanga entre 1999 y 2002. *Revista salud UIS*(38), 2.
- Behari, A., & Kapoor, V. K. (2013). Incidental gall bladder cancer. *Advances in Surgery*, 47, 227-249.
- Bhoomi, M., & Tanios, B. S. (2016). Adjuvant treatment for localized, resected gallbladder cancer. (K. Kenneth, & W. A. Stanley, Edits.) *UpToDate*. Obtenido de www.uptodate.com
- Brodén, G., & Bengtsson, L. (1980). Biliary carcinoma associated with methyldopa therapy. (500), 7.
- Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*(348), 1625.
- Carriaga, M. T., & Henson, D. E. (1995). Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*(75), 171.
- D'Angelica, M., Dalal, K. M., & DeMatteo, R. P. (2009). Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol*(16), 806 - 816.
- Edge, S., Byrd, D. R., & Compton, C. C. (2010). AJCC. Gallbladder. En *AJCC cancer staging manual*. 7th edition (págs. 211 - 217). New York: Springer.

- Guevara Cruz, O. (s.f.). Consenso de cáncer de vesícula biliar: Cáncer de vesícula biliar en Colombia. *Congreso latinoamericano de cirugía hepatopancreática y biliar*. Chile.
- Hsing, A. W., Gao, Y. T., Han, T. Q., Rashid, A., Sakoda, L. C., & Wang, B. S. (2007). Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population based study in China. *Br J Cancer*(11), 1577-1582.
- Hsing, A. W., Gao, Y. T., & Han, T. Q. (2007). Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a populationbased study in China. *Br J Cancer*(97), 1577.
- Kiran, R. P., Pokala, N., & Dudrick, J. S. (2007). Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol* (14), 827.
- Lazcano Ponce, E. C., Miquel, J. F., & Muñoz, N. (2001). Epidemiology and molecular pathology of gallbladder. *CA Cancer J Clin*(51), 349.
- Mehrotra, B. (2016). Gallbladder cancer: Epidemiology, risk factors, clinical features, and diagnosis. *UpToDate*. Obtenido de www.uptodate.com
- Misra, S., Chaturvedi, A., Misra, N. C., & Sharma, I. D. (2003). Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol*(4), 167.
- Murata, H., Tsuji, S., & Tsujii, M. (2004). Helicobacter bilis infection in biliary tract cancer. *Aliment Pharmacol Ther*(1), 90.
- Muratore, A., Polastri, R., & Capussotti, L. (2000). Radical surgery for gallbladder cancer:. *Eur J Surg Oncol*(26), 438-443.
- Pawlik, T. M., Gleisner, A. L., & Vigano, L. (2007). Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg*(11), 1478 - 1486.
- Petrowsky, H., Wildbrett, P., Husarik B, D., Hany, T. F., Tam, S., Jochum, W., & Clavien, P. A. (2006). Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*(45), 43–50.
- Piehlér, J. M., & Crichlow, R. W. (1978). Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet*(147), 929.
- Qiao Zhu, J., Dong Han, D., Liang Li, X., Tao Kou, J., Fan, H., & He, Q. (Febrero de 2015). Predictors of incidental gallbladder cancer in elderly patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 14(1), 96-100.

- Rodríguez Fernández, A., Gómez Río, M., Medina Benítez, A., Moral, J. V., Ramos Font, C., & Ramia Angel, J. M. (2006). Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer. *J Surg Oncol*(93), 650-664.
- Said, K., Glaumann, H., & Bergquist, A. (2008). Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*(48), 598.
- Scott, T. E., Carroll, M., & Cogliano, F. D. (1999). A casecontrol assessment of risk factors for gallbladder carcinoma. *Dig Dis Sci*(44), 1619.
- Uribe M., M., Heinet, C., Brito, F., & Bravo, D. (2013). Actualización en cáncer de vesícula biliar. *Rev. Med. Clin. Condes*, 638-643.
- Voyles, C. R., Smadja, C., Shands, W. C., & Blumgart, L. H. (1983). Carcinoma in choledochal cysts. Age-related incidence. *Arch Surg* (118), 986.
- Wistuba, I., Miquel, J. F., & Albores Saavedra, J. (1999). Gallbladder adenomas have molecular abnormalities different from those present in gallbladder carcinomas. *Hum Pathol*(30), 21.

Bibliografía

La bibliografía es la relación de las fuentes documentales consultadas por el investigador para sustentar sus trabajos. Su inclusión es obligatoria en todo trabajo de investigación. Cada referencia bibliográfica se inicia contra el margen izquierdo.

Existen múltiples formatos de citación y bibliografía por lo cual se está en libertad de usar cualquier norma bibliográfica de acuerdo con lo acostumbrado por cada disciplina del conocimiento. En esta medida es necesario que la norma seleccionada se aplique con rigurosidad. Se recomienda el uso de gestores bibliográficos como Mendeley, Zotero, etc.

A continuación se lista algunas instituciones que brindan parámetros para el manejo de las referencias bibliográficas:

Institución	Disciplina de aplicación	Vínculos y ejemplos
Modern Language Association (MLA)	Literatura, artes y humanidades.	MLA.org Biblioteca.udg.es/Info_General/Guies/Cites/MLA.asp (reglamento). Liunet.edu/Cwis/Cwp/Library/Workshop/CitMLA.htm Ejemplos
American Psychological Association (APA)	Ambito de la salud (psicología, medicina) y en general en todas las ciencias sociales.	APAStyle.org. Biblioteca.udg.es/Info_General/Guies/Cites/Citar_Libres.asp (reglamento). Liunet.edu/Cwis/Cwp/Library/Workshop/Citapa.htm (ejemplos).
Universidad de Chicago/Turabian	Periodismo, historia y humanidades.	ChicagoManualOfStyle.org BedfordStMartins.com/Hacker/Resdoc/History/Footnotes.htm (Reglamento I) o BedfordStMartins.com/Online/Cite7.html (Reglamento II). liunet.edu/cwis/cwp/library/workshop/citchi.htm (ejemplos de la universidad de Chicago) liunet.edu/cwis/cwp/library/workshop/citchi.htm Liunet.edu/Cwis/Cwp/Library/Workshop/Citchi.htm (ejemplos de las reglas de Turabian)

AMA (Asociación Médica de los Estados Unidos)	Ambito de la salud (psicología, medicina)	HealthLinks.Washington.edu/hsl/StyleGuides/AMA.htm (manual de estilo de la AMA, que sirve de estándar para las disciplinas que se ocupan de medicina, salud y ciencias biológicas). Liunet.edu/Cwis/Cwp/Library/Workshop/CitAM A.htm (ejemplos).
Vancouver	Todas las disciplinas	Fisterra.com/Recursos_Web/Mbe/Vancouver.asp (estilo de Vancouver 2000).
Council of Science Editors (CSE)	En la actualidad abarca diversas ciencias.	Scientific Style and Format: The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers. 7th ed. 2008. The Ohio State University Libraries. (ejemplos del estilo)
National Library of Medicine (NLM) (Biblioteca Nacional de Medicina)	En el ámbito médico y, por extensión, en ciencias.	NLM.NIH.gov NLM.NIH.gov/Pubs/Formats/RecommendedFormats.html (formatos recomendados)
Manual	Todas las disciplinas	Patrias, K.: National Library of Medicine recommended formats for bibliographic citation. Bethesda (Maryland, EE. UU.): National Library of Medicine (Reference Section), 1991.
Pequeño manual sobre fichas bibliográficas	Todas las disciplinas	Manual de Fichas Bibliograficas
Harvard System of Referencing Guide	Todas las disciplinas	Disponibles en: http://libweb.anglia.ac.uk/referencing/harvard.htm
JabRef y KBibTeX	Todas las disciplinas	Herramientas de LaTeX para la gestión de referencias bibliográficas.